

RECHERCHES CRITIQUES

N° 550

SUR LE

SALICYLATE DE BISMUTH



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le 14 février 1894

PAR

Louis VIAL

Interne des hôpitaux de Montpellier (concours 1890)

Pharmacien-adjoint des hôpitaux (avril 1892)

Lauréat de l'École (années 1889-90 91)

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1^{re} classe



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

Ancien hôtel de la Faculté des Sciences

1894

033 72

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555606_0061

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier

Professeurs

MM.

F. JEANJEAN (I. P. ☼), DIRECTEUR	Chimie analytique et Toxicologie.
L. COURCHET (A. ☼)	{ Histoire naturelle des médicaments. Botanique.
G. MASSOL (A. ☼)	Physique.
F. GAY (A. ☼)	Pharmacie.
C. ASTRE (A. ☼), chargé de cours	Chimie générale.

Cours complémentaires et auxiliaires

MM.

ROUVIER, chargé du cours . . .	Chimie minérale.
IMBERT, chargé du cours. . . .	Minéralogie et Hydrologie.
PLANCHON, chargé du cours. . .	Matière médicale.
GAY, professeur	Organographie.
ASTRE, agrégé	Pharmacie chimique.

Agrégés

MM. N...

N...

C. ASTRE (A. ☼), chargé des fonctions.

Secrétaire H. GOT (I. P. ☼).

Secrétaire honoraire : F.-J. BLAISE (I. P. ☼).

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les Candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE BIEN AIMÉE

L. VIAL.

A MA GRAND'MÈRE

A MON BEAU-FRÈRE ET A MA SŒUR

A MES PARENTS

L. VIAL.

A M. le Professeur GAY

PHARMACIEN EN CHEF DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

A MES MAITRES

A mes Chers Camarades d'Internat

L. VIAL.

A MES AMIS

L. VIAL.

INTRODUCTION

Il est absolument nécessaire d'adopter pour les usages thérapeutiques des produits bien connus dont les méthodes de préparation soient toujours les mêmes et donnent des résultats constants. Ce devoir nous a forcé à analyser beaucoup de sels dont la composition n'était pas établie par le Codex. Les dérivés du bismuth, récemment introduits dans la matière médicale (benzoate, phénate, tribromophénate, naphtolate, pyrogallate, etc.) ont été l'objet d'une étude particulière. Le salicylate de bismuth le plus employé a surtout attiré notre attention. Le médecin qui l'a prescrit a toujours ignoré ce qu'il ordonnait. Que de résultats heureux attribués au sel ne sont-ils dus qu'à un mélange plus ou moins complexe d'acide salicylique, d'oxyde et de sous-nitrate ! Le pharmacien lui-même appelé à remplir une prescription, a méconnu sans cesse la valeur du produit qu'il livrait et a pris souvent la responsabilité inconsciente d'un empoisonnement involontaire par l'acide salicylique. Une pareille anomalie ne pouvait exister sans danger pour praticiens et malades.

Aussi avons-nous essayé d'établir une formule qui puisse être proposée au Codex et réglementer l'emploi d'un tel produit. Nos efforts à cet égard ont été infructueux ; ils n'ont

abouti qu'à un résultat : le rejet du salicylate de bismuth par la thérapeutique.

Les moyens qui nous ont permis de rédiger ce modeste travail sont dus à l'instruction solide largement donnée par nos Maîtres, à leurs conseils les plus éclairés, à leur bienveillance de tous les instants. Que MM. les professeurs Jeanjean, Courchet et Massol daignent agréer nos remerciements les plus sincères!

M. Astre, directeur du laboratoire municipal, n'a cessé de nous obliger. Nous ne serons pas ingrat à son égard.

M. le professeur Gay, notre chef dans les hôpitaux, a droit, pour la sollicitude toute paternelle qu'il nous a témoignée, à la plus vive des reconnaissances.

RECHERCHES CRITIQUES

SUR LE

SALICYLATE DE BISMUTH

HISTORIQUE

Le salicylate de bismuth était inconnu avant l'année 1883 ; on ignore encore l'auteur et le lieu de sa naissance. Dans quel creuset a-t-il été créé ? Par qui son agrégat a-t-il été conçu ? Aucun chimiste ne témoigne de son origine ; aucun savant n'en réclame la paternité. Wurtz n'en fait aucune mention dans son Dictionnaire. Rabuteau ne le connaît pas. Le *Dictionnaire des sciences médicales* semble ne pas le citer. Seuls les laboratoires de thérapeutique manifestent son existence.

Vulpian le premier (*J. de Ph. et Ch.*, 5^e série, tome V, page 389) nous parle d'un corps insoluble dans l'eau, qui agit avec énergie sur les ferments organisés. « Mis en contact, nous dit-il, avec des liquides de macération où s'agitent des myriades de vibrions, il les engourdit bientôt. Ces liquides, rendus troubles par les immenses populations de microorganismes

qui y vivent et s'y meuvent, s'éclaircissent au bout d'une demi-heure à une heure, et si on examine alors le dépôt, on le trouve formé d'innombrables bactéries, dont un très grand nombre sont immobiles et dont quelques-unes offrent encore de faibles mouvements. L'odeur caractéristique de ces sortes de liquides ne tarde pas à disparaître ; au bout de 10, 15, 20 jours, ils ont conservé ces mêmes caractères. »

L'antisepsie intestinale avait trouvé un corps précieux contre les infections microbiennes.

Dujardin-Baumetz l'emploie dans la diarrhée fétide de l'enfance.

Desplats de Lille (Journ. des sc. médicales de Lille, 1883, et Bull. Thérapeut., t. CIV, page 259, 1883) le vante comme anti-putride et antithermique.

Solger combat avec avantage les catarrhes intestinaux.

P. Guttmann abaisse la température chez les phthisiques et diminue leur hypersécrétion intestinale (Soc. de méd. int. de Berlin, 1886, 3 mai et Sem. méd., p. 498).

Walter Kilner le recommande contre la diarrhée estivale et le catarrhe gastrique chez les enfants.

Klebs de Prague, Eberth de Zurich, mettent en lumière l'action antiseptique de ce produit.

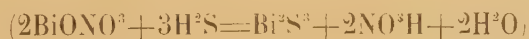
Ehring (Lond. Med. Rec., 20 février 1889) a employé le salicylate de bismuth de Merk dans 200 cas de dyspepsie, de gastrite catarrhale aiguë et chronique, de catarrhe gastro-intestinal, d'entérite, de diarrhée tuberculeuse, de diarrhée acide et de dysenterie (Medical News, 16 mars 1889, p. 298 ; Nouv. Remèdes, page 274, 1889).

Les bienfaits de ce sel devenaient de plus en plus évidents. Toute observation rédigée était favorable à son emploi. Sa vulgarisation était certaine. Succès dans la majorité des cas était le résumé final de nombreuses applications. Quelle était donc la genèse d'un pareil enthousiasme ? Sur quoi reposait-il ? Sur une

illusion ou sur une réalité? Kolbe (1877) venait d'opérer la synthèse de l'acide-salicylique et de prouver les propriétés antifermentescibles et antiputrides de ce corps. Thiersch l'employait à Leipzig, dans le traitement des plaies. On l'essaya alors contre les bactéries morbigènes auxquelles sont attribuées les affections septiques, les maladies infectieuses et la plupart des pyrexies. La thérapeutique, obéissant à une évolution louable, commença à trouver suranné l'emploi du sous-nitrate de bismuth. Ce sel n'avait en apparence sur le tube digestif qu'une double action : action topique, action absorbante. Ces propriétés pouvaient suffire aux praticiens de vieille école ; mais les conceptions nouvelles sur la pathogénie forçant à ne voir que le microbe, à le rechercher, à le tuer ou sinon à l'arrêter dans son développement et à neutraliser ses sécrétions, unir l'acide salicylique à l'oxyde de bismuth parut une combinaison rationnelle. Le salicylate de bismuth était lancé.

Cette substitution fut-elle raisonnée? Nos connaissances en chimie et en toxicologie fournissent des arguments contraires :

1° Ce sel a surtout été employé dans la fièvre typhoïde, d'après cette considération qu'étant peu stable, il devait se décomposer facilement en ses deux éléments dans la partie terminale de l'intestin grêle et agir comme topique absorbant et antiputride. Pourquoi le sous-nitrate de bismuth, aussi instable, n'aurait-il pas les mêmes avantages? Si nous appliquons aux deux sels qui nous intéressent, soit la réaction de Reynauld :



soit l'alcalinité du tube intestinal, et si nous comparons l'action physiologique probable des composants, nous concluons à des résultats identiques. L'élément topique, absorbant, Bi^2O^3 de l'un, peut s'élever à 79,57 0/0. Ce chiffre est très rarement atteint ; il est en général inférieur à 76,78 0/0, titre du sous-

nitrate fixé par le Codex. Admettons que ces deux corps semblables agissent dans le même rapport ; leur pouvoir, ce nous semble, dans les mêmes conditions, sera égal. Les traités d'antisepsie, d'autre part, attribuent à l'acide nitrique ou à ses produits de décomposition : anhydride hypoazotique, etc., et à l'acide salicylique, même action microbicide et désinfectante.

2° Dans la fièvre typhoïde, le rein fonctionne le plus souvent très mal. N'était-il pas à craindre qu'à l'infection microbienne disparue ou atténuée ne succède une intoxication par l'acide salicylique ? Pareil danger était évité avec la molécule nitrique, celle-ci se décomposant en ses éléments.

3° La prudence aurait dû mettre en garde contre un sel dont la formule rationnelle n'a pas été établie par le Codex. Nous pourrions, en témoignage de notre dire, emprunter une observation à un des praticiens les plus distingués de notre Université. Dix grammes de salicylate de bismuth ont été ordonnés pendant trois jours en suspension dans un lavement contre une dysenterie rebelle. Le patient ne fut pas affecté par la première dose ; la seconde l'indisposa ; la troisième fut suivie de phénomènes toxiques. Une analyse pratiquée au Laboratoire Municipal avoua la présence de grandes quantités d'acide salicylique.

4° Une phrase de Vulpian, mise à la fin de son opuscule, aurait dû éclairer ceux qui ont exalté sans raison les propriétés antithermiques et par suite les propriétés antiseptiques d'un tel produit : « L'action exercée par le salicylate de bismuth sur les phénomènes fébriles me paraît due à l'acide salicylique non combiné que contient cette substance ; il est donc probable qu'en employant des doses suffisantes d'acide salicylique pur, on obtiendrait les mêmes résultats. »

La théorie ne paraît pas légitimer l'emploi de ce sel. L'analyse le condamnera.

PRODUITS COMMERCIAUX

Dès 1885 (Avril. — Un. pharm.) E. Schmitt, professeur de chimie et pharmacie à la Faculté libre de médecine de Lille, comparant la valeur du salicylate à celle du sous-nitrate, constate la mauvaise qualité de ce sel. Il a analysé trois échantillons de provenances diverses. L'un, donné par le fabricant comme contenant 73 % d'oxyde de bismuth, n'en renfermait que 42 %; le second, d'origine allemande, en contenait 65 %; le titre du troisième, origine allemande, était seulement de 35 %.

Fischer (Pharm. Ztg., 1886, 391) trouve dans un salicylate 4 gr. 293 % $\text{N}^{\circ}\text{O}^5$ correspondant à 28 % de sous-nitrate.

Garnaud (15 mars 1891. — Un. pharm., p. 107) nous fournit le tableau de dix-huit observations.

		A LA CALCINATION dans la MOUFLE des raffineurs	ACIDE SALICYLIQUE libre % ÉPUISEMENT par éther	OXYDE DE BISMUTH % par calcination lente	RÉACTION DES NITRATES par sulfate ferreux et Acide nitrique
PURS	1. . .	fuse	0	65	rien
	2. . .	id.	0	65	id.
	3. . .	id.	0	65	id.
	4. . .	id.	0	64	id.
	5. . .	id.	0	64	id.
	6. . .	id.	0	64	id.
	7. . .	id.	0	63	id.
	8. . .	id.	0	63	id.
	9. . .	id.	0	63	id.
DANGEREUX MAUVAIS	10. . .	charbonne et fuse	1,00	68	manifeste
	11. . .	id.	0,50	66	id.
	12. . .	id.	1,50	58	rien
	13. . .	subl., charb., fuse	4,40	63	id.
	14. . .	id.	3,40	61	id.
	15. . .	id.	28,30	48	faible
	16. . .	id.	13,30	46	id.
	17. . .	id.	39,80	36	rien
	18. . .	id.	51,17	34	id.

L'auteur parle d'un salicylate renfermant une partie d'acide salicylique pour 9 de calomel. Cette mention, inutile pour notre thèse, prouve la nécessité des analyses.

Crinon (Revue des médicaments nouveaux, 1890) recommande aux pharmaciens de veiller à l'absence d'acide salicylique libre dans le salicylate de bismuth. A ce sujet M. Tardy, élève stagiaire à Paris, dit (Un. pharm. 1890, pag. 210) avec raison, qu'il ne serait pas sans inconvénient de faire certaines préparations avec un salicylate acide. Les médecins prescrivent très souvent des cachets contenant du salicylate de bismuth, du carbonate de chaux, du bicarbonate de soude et quelquefois aussi du naphthol ou tout autre médicament. Quand on vient à tremper ces cachets dans l'eau, la réaction se produit entre le salicylate de bismuth et le bicarbonate de soude ou le carbonate de chaux et est assez violente pour faire éclater l'enveloppe avant qu'on ait eu le temps d'avalier tout; or on sait combien est désagréable la saveur du naphthol. Conclusion : il se trouve dans le commerce des salicylates de bismuth mal préparés.

Le Südd. Apoth. Zeitung, 1892, 400, rapporte l'analyse par F. Goldman de six produits tirés directement de l'usine. Un seul échantillon était tout à fait privé d'acide salicylique libre. Deux échantillons contenaient une quantité assez grande de sous-nitrate de bismuth. Les proportions d'oxyde trouvées oscillent entre 57,84 % et 72,34 %, et celles du sous-nitrate entre 11,93 % et 20,20 %.

Observation personnelle
Analyse de 12 produits commerciaux provenant des meilleures fabriques françaises et allemandes

MARQUES	COULEUR	ASPECT	DENSITÉ	RÉACTION	ACIDE SALICYLIQUE (cède à 250 cc. Ether par 10 gr. sel après dix minutes de contact)	NITRATES	Bi ² O ³ %	ACIDITÉ TOTALE EN ACIDE SALICYLIQUE %
A dit à 64%	blanc	grumeleux	léger	acide	0 gr. 403	légers	62,30	31,05
B dit à 40%	rose	cristallisé	très léger	très acide	3 gr. 405	légers	39,45	53,82
C dit à 64%	blanc	amorphe	léger	léger. acide	0 gr. 206	O	63,54	28,98
D dit à 40%	blanc	cristallisé	très léger	très acide	2 gr. 070	O	40,55	53,82
E	rose	amorphe	lourd	très acide	4 gr. 587	légers	58,20	34,50
F	blanc	cristallisé	léger	acide	0 gr. 621	très légers	59,50	35,88
G	blanc	grenu	léger	acide	0 gr. 048	légers	62,20	31,05
H	blanc	grumeleux	léger	acide	0 gr. 103	abondants	63,45	35,49
I	blanc	grenu	léger	léger. acide	0 gr. 069	t. abondants	75,55	30,36
J	jaune	amorphe	léger	acide	0 gr. 069	abondants	80,50	46,56
K	rose	cristallisé	très léger	très acide	3 gr. 692	abondants	47,42	54,51
L	jaunâtre	grenu	lourd	léger. acide	0 gr. 276	légers	77,25	18,63

I contient 44 gr. 31 % acide salicylique et 7 gr. 32 % NO³H (soit 35,55 % BiO-NO³ + H²O)
K contient 50 gr. 41 % acide salicylique et 2 gr. 00 % NO³H (soit 9 gr. 71 % BiONO³ + H²O)

Toutes les marques, à l'exception de C et D, contiennent des traces de chlorures.

Ce tableau est le résumé des essais suivants :

1° *Couleur.*

2° *Aspect.* — Le toucher et la vue nous ont révélé l'aspect des corps. Le microscope a confirmé ces données. Les échantillons A. D. G. sont formés de cristaux nombreux et assez gros dont les faces sont des losanges, ou mieux des parallélogrammes; B. = longues et grosses aiguilles, quelques losanges; I. = grosses aiguilles tronquées; F. H. J. K. = fines aiguilles; C. E. L. = petits cristaux, poussières. Les types ne sont pas comparables; la forme est donc très variée.

3° *Densité.* — Poids égaux ont été mis dans des tubes à essai d'un même calibre, diamètre 14 millim. Après léger tassement par choc du récipient sur une table, le volume le plus grand pour 2 grammes de sel était de 46 millimètres; le plus petit égalait 31 millim; tout sel léger est riche en acide salicylique.

4° *Acidité.* — L'analyse qualitative a été prise par comparaison. Mouiller une longue bande de papier bleu de tournesol, l'étaler sur une feuille de papier à filtrer neutre et bien humide et disposer dessus par petits tas égaux les divers salicylates. En quelques minutes, le verso nous a révélé la réaction. Tout sel très acide peut être dangereux.

Les produits commerciaux sont donc tous acides. Cette particularité est-elle due à l'action de l'air et de la lumière? est-elle inhérente à la qualité du sel ou provient-elle d'une préparation défectueuse? Nous ne nions pas l'action de l'air et de la lumière; sous cette double influence, un sel bien défini, le salicylate de lithine, ne tarde pas à devenir brun, acide et à perdre une partie de sa solubilité. Il en sera de même d'un sel instable. D'autre part, l'acidité des mélanges d'acide salicylique

avec l'oxyde, le salicylate, ou le sous-nitrate de bismuth n'est pas un problème. Mais pour les composés légèrement acides, il nous semble que cette réaction doit être attribuée à l'action décomposante des liquides employés comme moyens d'analyse.

Les auteurs allemands constatent la présence de l'acide salicylique libre en triturant 1 gr. de sel en présence de 10 cc. d'eau distillée. Si le médicament est pur, la filtration ne doit se colorer ni en rouge par le tournesol, ni en violet par le perchlorure de fer. Nous pouvons affirmer, contrairement à cette opinion, que la coloration se produira toujours, et que l'acidité sera toujours la même pour un même volume d'eau. Cette action dissociante est mise en évidence par la trituration à froid de 2 gr. de sel en présence de 10 cc., solution normale de carbonate de soude. Le dosage de l'alcalinité restante, après des temps variables, permet d'envisager le phénomène ; l'eau se sature d'acide salicylique ; celui-ci décompose le carbonate de soude et fait place à une nouvelle quantité d'acide, et ainsi de suite jusqu'à transformation complète de l'acide en salicylate de soude. Cette influence de l'eau sur le salicylate de bismuth sera plus évidente à la fin de notre travail ; il en sera de même de celle de l'éther. Aussi rejetterons-nous le procédé Garnaud destiné au dosage de l'acide salicylique libre. Nous l'avons, toutefois, appliqué pour discerner un mélange probable d'une combinaison, et par suite déterminer la valeur d'un sel — 2 gr. de salicylate ont été mis en contact pendant 10 minutes avec 50 cc. éther à 56°. Après filtration, on a dosé l'acidité par une solution décimale de soude ainsi préparée :

Sur 250 cc. eau distillée bouillie, refroidie, à l'abri de l'air et contenue dans un ballon jaugé de 500 cc. immergé par fixation dans une terrine pleine d'eau, jeter peu à peu 1 gr. 15 petites parcelles de sodium enlevées au centre d'un gros noyau de métal, purifiées par le papier buvard de toute trace d'huile de naphte et pesées rapidement. Après transformation du

sodium en soude, compléter le volume avec eau distillée bouillie et refroidie à l'abri de l'air. Nous avons obtenu ainsi très rapidement une solution exactement titrée et privée de carbonate.

L'essai Garnaud nous a permis de considérer certains sels comme provenant d'un salicylate de bismuth, dont on aurait diminué la teneur en oxyde par une addition d'acide salicylique. L'acidité très grande des marques B. D. K., la rapidité avec laquelle elles cèdent leur acide, comparées à la stabilité des autres échantillons, semble autoriser notre préjugé. La constitution de ces divers sels n'est donc pas la même.

5° *Acidité totale.* — L'acide salicylique libre cependant importe peu. Celui qu'il est nécessaire de connaître est l'acide total. Le médecin ne devrait jamais l'ignorer : pour une même quantité de sel prescrite, 10 gr. par exemple, il peut donner à son malade de 1 gr. 65 à 5 gr. 38 d'acide salicylique (1); et cette dose dépend du produit que possède le pharmacien dans son officine. Mode opératoire : 2 gr. de sel sont introduits dans un ballon avec 10 cc. solut. norm. de soude ou de potasse caustique et 50 cc. eau distillée. Faire bouillir. Quand le corps est décomposé, ce que l'on reconnaît à la précipitation au fond du ballon de l'oxyde devenu jaune, ajouter quelques gouttes solut. alcool. phénol-phtaléine et titrer par acide sulfurique normal. L'alcali restant fait connaître l'alcali combiné : ce dernier est dosé en acide salicylique.

Nota. — Quand le terme de la neutralisation approche, la phénol-phtaléine est entraînée par l'oxyde de bismuth, et le liquide, quoique légèrement alcalin, est incolore. Il faut, avant

(1) Voir notre tableau.

de conclure, ajouter une goutte phénol-phtaléine, agiter et constater si la liqueur est rose ; dans ce cas, on verse une goutte acide et on agite : la liqueur devient incolore. On essaie une nouvelle goutte phénol-phtaléine, et toujours ainsi après chaque addition d'acide jusqu'à ce qu'une dernière goutte ne colore plus la liqueur.

6° *Oxyde de bismuth.* — *Acide nitrique.* — Le dosage de l'acidité totale permet en même temps d'effectuer celui de l'oxyde et celui de l'acide nitrique dont le sel est très souvent souillé. Après l'opération précédente 5°, le contenu du ballon refroidi est versé avec précaution sur un petit filtre Berzélius placé sur une carafe jaugée de 250 cc. On lave avec méthode le ballon et le précipité jusqu'à ce que le trait du flacon jaugé soit atteint. Le filtre est alors porté à l'étuve, séché, et, après séparation de l'oxyde sur papier noir glacé, calciné à part. Le résidu trouvé sur la capsule peut contenir des traces de bismuth, provenant d'une réduction. Une goutte d'acide nitrique suffit pour transformer ce métalloïde en oxyde. On sèche, on ajoute l'oxyde ; on calcine au rouge vif et l'on pèse.

D'autre part, le filtratum du ballon jaugé est rendu homogène par agitation. On en prélève 50 cc. que l'on introduit avec 1/2 cc. acide sulfurique pur dans un de ces longs tubes, servant au dosage des sulfates. On agite et l'on verse dessus 50 cc. d'éther à 66°. Renverser le tube 20 fois environ et laisser reposer un quart d'heure. Quand l'éther surnageant est bien clair, bien limpide, il suffit d'en titrer l'acidité par une liqueur décimormale de soude. Pour rendre nos résultats certains, nous avons essayé si l'éther agité avec de l'eau acidulée ne présenterait pas une réaction acide ; nous n'avons pas trouvé trace d'acidité. Le chiffre obtenu donne donc le poids de l'acide salicylique. Si de l'acidité totale nous retranchons cette quantité, nous obtenons un reste qui représente en acide

salicylique l'acide nitrique. Il n'y a plus qu'à lui donner sa valeur réelle.

Prenons, par exemple, les deux échantillons I et K. La somme de leurs éléments respectifs est supérieure à 100. Ce fait s'explique par l'évaluation de l'acide nitrique (molécule = 63), en acide salicylique (molécule = 138).

Pour la marque I, nous avons trouvé 14.31 acide salicylique. Ce chiffre, retranché de 30.36 = 16.05.

Nous avons alors établi la proportion

$$138/63 = 16.05/x = 7 \text{ gram. } 32 \text{ NO}^3\text{H}$$

Le sel contient donc 35.55 % $\text{BiONO}^3 + \text{H}^2\text{O}$.

Pour la marque K, l'acide salicylique s'élevait à 50 gr. 11. Ce chiffre retranché de 54.51 = 4.40, d'où

$$138/63 = 4.40/x = 2 \text{ gr. NO}^3\text{H}$$

qui représentent 9 gr. 71 $\text{NO}^3\text{BiO} + \text{H}^2\text{O}$

Ce dosage de l'acide nitrique ne nous a paru intéressant que pour les deux sels qui en étaient le plus chargés. Nous nous sommes contentés, dans les autres échantillons, d'en constater la présence au moyen du sulfate de diphénylamine 20 cc. acide sulfurique pur contenant 0 gr. 20 de diphénylamine ont été versés dans un verre à précipité. Nous avons ensuite saupoudré la surface de l'acide d'une légère couche de salicylate de bismuth et aussitôt nous avons vu apparaître par points séparés et distincts, des taches bleues caractéristiques de l'acide nitrique présent. Cet essai rapide nous a permis de juger : 1° du peu d'homogénéité des sels ; 2° de leur impureté ; 3° du peu de soins apporté à leur préparation.

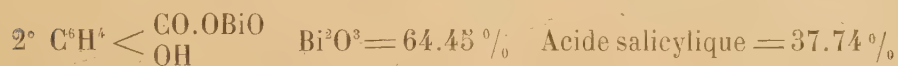
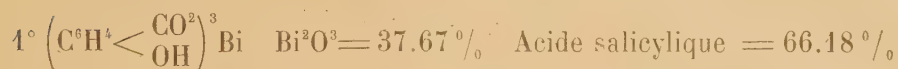
Nous ajouterons enfin que les échantillons E. H. et K, traités par la potasse en présence de l'eau, ont donné une liqueur verte. Nous avons cru tout d'abord à la présence du salicylate

de cuivre soluble dans les alcalis. Mais le cuivre n'a pu être décelé ni par le procédé Aliamet (acide pyrogallique — Un. Ph. 13 juillet 1887), ni par le procédé Hermann Thoms (Iodure de potassium — Pharm. Centrale, 1890, p. 31, et J. Ph. et Ch., p. 27, 1891). Cette matière colorante nous paraît être une couleur d'aniline.

Ainsi les produits commerciaux ne sont pas des corps définis. Leurs caractères et leur composition sont des plus variés. Presque tous renferment de l'acide nitrique et de l'acide chlorhydrique. Leur titre en oxyde varie de 39,45 à 80,50 %; celui de l'acide salicylique oscille entre 16,56 et 53,82 %.

Sont-ils comparables aux formules théoriques ?

La composition du salicylate de bismuth peut être représentée par trois molécules correspondant aux fonctions acide et phénol de l'acide salicylique.



Les marques B et D se rapportent sensiblement au n° 1 par leur teneur en oxyde; mais leur acidité est bien inférieure. Aussi pouvons-nous les considérer comme des mélanges d'oxyde, de salicylate de bismuth et d'acide salicylique (Nous avons établi plus haut la présence très probable de cette impureté). Les marques A. C. G. H. comparées au n° 2 ont encore une acidité inférieure = mélanges d'oxyde et de Sal-Bi. Il en est de même des marques J. L. à l'égard du n° 3. Les autres échantillons sont purement fantaisistes. Devant de pareils résultats, quelle formule peut-on adopter ? Si nous consultons les auteurs, notre embarras devient plus grand

encore. Jalliet admet deux salicylates : l'un à 50 % Bi^2O^3 et 40 % acide salicylique, l'autre à 76 % Bi^2O^3 et 23 % acide salicylique. Pour Garnaud, la formule la plus vraisemblable est la deuxième. Le Pharmaceutische Zeitung (page 206, 1^{er} avril 1893) et Schubardt (p. 250, Ph. Ztg., avril 1893) fixent un titre de 62 à 65 % Bi^2O^3 . Causse prépare deux sels, l'un à 33.42 % Bi^2O^3 , l'autre à 61.41 %.

Si nous remontons enfin des effets aux causes, nous voyons que les moyens de préparation sont peu propres à réaliser une formule chimique.

MODES DE PRÉPARATIONS

Procédé Jaillet (Un. Pharm., août 1883, p. 383. — Ext. du Bull. Thérap.). — Après avoir préparé de l'azotate neutre de bismuth bien cristallisé, on précipite ce sel dans 500 fois son poids d'eau rendue faiblement alcaline par de la lessive de soude et contenant en dissolution un poids de salicylate de soude double de celui de l'azotate de bismuth employé.

Après le dépôt du précipité, on décante le liquide qui surnage, on ajoute une nouvelle quantité d'eau pure et, quand le précipité a été lavé trois fois pour enlever toute trace de salicylate de soude, on recueille le produit pour le faire sécher rapidement dans une étuve chauffée à 40°.

Procédé L. Wolff. — En novembre 1883, l'auteur (Amer. Journ. Pharm. Novembre 1883. — Year Book of Pharmacy, p. 30) recommande le procédé suivant comme donnant une préparation satisfaisante. A une solution concentrée de salicylate de soude, ajouter une solution glycinée de nitrate de bismuth cristallisé. Laver le précipité à l'eau froide, à l'eau chaude et à l'alcool.

Procédé Beckurts. — (Beckurts - Hirsch - Handbuch der prakt. Pharm. I., 464) — Dissoudre deux molécules de nitrate de bismuth dans quantité suffisante acide nitrique dilué et précipiter par une solution faiblement alcaline de six molécules de salicylate de soude. Laver le précipité par décantation

jusqu'à disparition d'acide nitrique dans les eaux de lavage et le sécher à 40°.

Procédé Causse. — Salicylate neutre — (Comptes-rendus de l'Académie des sciences, CXII - 1220, 1891) — (J. Ph. et Ch., 1891, p. 64, t. 24. — Un. Pharm., p. 250, 1891). — On prend 100 gr. de sous-nitrate de bismuth que l'on dissout dans l'acide chlorhydrique concentré; il y a échauffement, dégagement de vapeurs nitreuses, et le sel entre en solution; on laisse reposer et la liqueur éclaircie est reçue dans un litre d'une solution pure et saturée à la température ordinaire de sel ammoniac. Il reste maintenant à supprimer l'acide libre; on y parvient, mais lentement, en ajoutant du sous-nitrate autant que la solution peut en dissoudre; d'une manière plus rapide et plus complète, si l'on neutralise la liqueur avec de l'ammoniaque dissoute dans la solution saturée de chlorure d'ammonium; les premières portions d'alcali y déterminent un précipité, mais celui-ci disparaît tant que la liqueur contient de l'acide libre, et, quand il persiste, la solution bismuthique, qui remplit dès lors toutes les conditions de neutralité désirée, est mélangée avec la suivante :

Salicylate de soude	120 gr.
Solution de sel ammoniac saturée	500 gr.

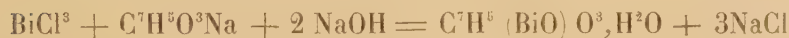
Au début aucun précipité ne se forme; mais, à peine quelques secondes se sont-elles écoulées, que le liquide se remplit d'une volumineuse cristallisation de salicylate de bismuth.

Le liquide est jeté dans un entonnoir, garni à la douille d'un tampon de coton, et, lorsque l'eau mère est écoulée, on reçoit le sel dans un vase; il est lavé à plusieurs reprises jusqu'à élimination du chlorhydrate d'ammoniaque, puis essoré et séché à la température ordinaire.

Ce corps est le salicylate neutre avec 4 molécules d'eau de cristallisation.

Procédé Causse. — (Salicylate basique de bismuth. Un. Ph., 1891, p. 532). — Pour obtenir ce sel, on dissout 35 gr. d'oxyde de bismuth dans 40 cc. d'acide chlorhydrique concentré ; cette solution est mélangée avec 500 cc. d'une dissolution saturée de chlorure de sodium ; on procède ensuite à la neutralisation de l'acide libre en introduisant de l'oxyde ou du carbonate de bismuth autant que la solution peut en absorber, ou bien en versant une solution saturée de carbonate de soude et de chlorure de sodium, jusqu'à ce que le précipité refuse de se dissoudre.

D'autre part, dans 500 cc. de solution de chlorure de sodium, on introduit 9 gr. de soude caustique et 22 gr. de salicylate de soude, on filtre et on laisse couler cette solution dans la précédente. Il se forme un précipité de salicylate de bismuth d'après l'équation :



Quand le dépôt est réuni, l'eau mère est décantée et le sel est lavé avec de l'eau acidulée par quelques gouttes d'acide nitrique.

Procédé Duyk. — (Soc. de pharmacie de Bruxelles et Revue des inv. techn. appliq. à la pharm., 1, p. 13, 1892). — On prend : sous-nitrate 100 gr. que l'on fait digérer pendant un jour ou deux dans un litre d'eau distillée additionnée de 50 gr. d'ammoniaque ; on a soin d'agiter le mélange le plus souvent possible, de manière à assurer la complète dénitrification du magistère. L'hydrate bismuthique formé est alors bien lavé par décantation, puis exprimé légèrement ; ensuite, on le

dispose dans une capsule avec 25 gr. d'acide salicylique bien pulvérisé et on chauffe au bain-marie en remuant continuellement ; lorsque la combinaison est effectuée, ce que l'on reconnaît à l'aide du tournesol, on lave à l'eau froide le salicylate formé et finalement on le dessèche à une douce chaleur.

Le produit obtenu est beau et ne contient ni excès de base, ni excès d'acide.

Procédé Voswinkel. — (Pharm. Zeit., 23 septembre 1893, n° 76, p. 594). — Dissoudre chlorure de bismuth dans une solution de sel de cuisine saturée ; filtrer, ajouter acide salicylique et porter le tout à l'ébullition. Maintenir la température 20 minutes environ en remplaçant l'eau évaporée, et verser dans une grande quantité d'eau quand la réaction s'est produite. Le précipité est lavé avec une quantité d'eau suffisante pour dissoudre l'acide salicylique en excès ; sécher.

Procédé Fischer et B. Grützner. — (Archiv. der Pharmacie, 20 décembre 1893, p. 683). — Une molécule de nitrate de bismuth cristallisé (486 gr.) est dissoute dans de l'acide acétique dilué de 4 fois son poids d'eau. Étendre cette liqueur d'environ 40 fois son poids d'eau et précipiter à froid par l'ammoniaque l'oxyde de bismuth. Ce précipité lavé par décantation jusqu'à suppression d'acide nitrique dans les eaux de lavage, est mis dans une capsule en porcelaine avec de l'eau et combiné avec une molécule d'acide salicylique (138 gr.). La réaction de l'acide sur l'hydrate est instantanée. Après quelque temps de chauffe au bain-marie, les deux éléments se présentent sous la forme d'un magma cristallisé de salicylate basique de bismuth. On essore d'abord à la trompe, puis sur des plaques absorbantes ; on sèche le sel à l'étuve à 70°—75°.



Expérimentation personnelle. — 1° Triturer une molécule de nitrate de bismuth (4 gr. 86) avec trois molécules de salicylate de soude (4 gr. 80). Quand la poudre est bien homogène, la traiter par un, deux, trois, quatre litres d'eau distillée. Tel a été notre premier essai. Il nous semblait que l'acide nitrique ayant une grande affinité pour la soude, et d'autre part le salicylate de bismuth étant précipitable, nous aurions instantanément une réaction complète en un milieu neutre et chargé d'une seule impureté, le nitrate de soude. Il ne nous restait qu'à déterminer, à l'exemple du Codex pour le sous-nitrate, les quantités d'eau nécessaires à la pureté et au titre du sel. Les eaux de lavage étant souillées, même après le quatrième traitement, par de l'acide nitrique et de l'acide salicylique, nous avons renoncé au procédé.

2° 10 grammes oxyde de bismuth obtenu par précipitation et calciné dans le moufle au rouge sombre ont été dissous à une douce chaleur dans 30 cc. d'acide chlorhydrique pur, puis versés dans 250 cc. d'eau saturée à la température ordinaire de chlorure de sodium. Cette liqueur neutralisée par de l'hydrate de bismuth, et traitée par une solution saturée de sel marin contenant 20 gr. 50 de salicylate de soude pur, a donné un précipité qui, essoré à la trompe et desséché à la température du laboratoire renfermait 41.05 % Bi^2O^3 . Après un premier lavage par un litre d'eau distillée, le titre était 49.55 % (1); après un deuxième lavage 57.60 %.

Par le chlorure de bismuth nous évitons la présence de l'acide nitrique, et par l'emploi du sel marin la préparation

(1) Pour éviter la décomposition du sel, nous aurions pu laver le précipité avec de l'eau saturée d'acide salicylique. Mais l'emploi d'une pareille liqueur, outre cet avantage, offre deux inconvénients: 1° celui de ne pas dissoudre l'acide salicylique libre que peut contenir le sel; 2° celui de rendre acide un sel qui est neutre.

devenait facile et peu coûteuse. La quantité de salicylate de soude employée correspondait au salicylate neutre de bismuth. Le sel théorique n'a donc pas été obtenu. Les lavages ménagés auraient pu nous fournir les produits théoriques à 64 et 79 % ; mais aurions-nous accepté comme définis de pareils composés ?

Le procédé Duyk donne un mélange à 74.45 % Bi^2O^3 et 21.39 % acide salicylique.

Le procédé Causse a attiré notre attention. Précipiter le salicylate de bismuth en un milieu complètement neutre, sans avoir à redouter l'action décomposante de l'eau, nous a paru le meilleur mode opératoire. Aussi, avons-nous préparé ce sel à trois reprises différentes. Le premier produit titrait 47.40 Bi^2O^3 ; le second 48.05. Le troisième a atteint le chiffre de 50.25 : les lavages, au lieu d'être faits directement sur la trompe, avaient été opérés par décantation.

20 grammes de sous-nitrate de bismuth titrant 82.75 % Bi^2O^3 ont été dissous dans 30 cc. d'acide chlorhydrique pur et mêlés à 200 cc. d'eau distillée saturée de sel ammoniac. Pour neutraliser l'acidité, nous nous sommes servi d'oxyde de bismuth récemment précipité et desséché à l'étuve à 100°. Après 24 heures de contact et d'agitation, nous avons filtré. Dans cette liqueur, ont été versés 24 grammes de salicylate de soude dissous non dans 100 grammes, comme le dit l'auteur, de solution de sel ammoniac saturée, mais bien dans 340 gr. Malgré la trituration du salicylate de soude cristallisé et pur, malgré le contact prolongé (une nuit), il a fallu 170 gr. de solution chloro-ammoniacale pour en dissoudre 12 grammes. — Le précipité obtenu a été essoré à la trompe. — Avant d'opérer le lavage, nous avons constaté dans le filtratum la présence du nitro-chlorure de bismuth. Afin d'éviter toute impureté soit d'oxychlorure, soit de sous-nitrate, le sel a d'abord été lavé avec 250 cc. solution de sel ammoniac saturée. Après quatre lavages successifs avec un demi-litre d'eau distillée par decan-

tation, le résidu essoré et séché à l'air libre a fourni à l'analyse les résultats cités plus haut qui ne répondent à rien de théorique.

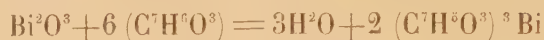
Le procédé Wolff enfin nous a paru le plus simple et le plus ingénieux. Une solution de 0 gr. 50 de nitrate de bismuth cristallisé dans 5 cc. de glycérine officinale 28° a pu être étendue d'un litre d'eau distillée sans précipitation aucune. Nous condamnons les moyens de purification, très bons pour obtenir de l'oxyde de bismuth.

Comme il est aisé de le voir, la préparation du salicylate de bismuth a passionné les chercheurs et stimulé leur activité. Mais il ne suffit pas de lutter contre un obstacle, il faut le renverser, et dans l'espèce, la fin n'a pas justifié les moyens et l'œuvre n'a pas été couronnée.

Parmi les divers expérimentateurs, les uns semblent négliger cette loi établie par Berthollet, que tout sel dont la base est insoluble est décomposé complètement par une base soluble. Si à cette sanction magistrale, nous joignons les notions d'affinité et de thermo-chimie, nous obtiendrons par les méthodes Jaillet, Beckurts et Causse (salicylate basique), non des sels définis, mais bien des mélanges. La soude (solution indéterminée légèrement alcaline des deux premiers, ou titrée à 9 gr. pour 500 cc. du troisième) précipitera d'abord une partie de l'oxyde de bismuth ; c'est la loi. Le salicylate de soude entraînera les restes. Peut-on appeler ces produits le résultat d'une équation chimique ?

D'autres (Duyk — Voswinkel — Fischer) semblent ne pas tenir compte des lois de la décomposition des corps. « La tension de dissociation, fonction de la température, limite les deux phénomènes inverses de la décomposition des corps et de leur combinaison. » Or, l'eau froide décompose les sels de bismuth. *A fortiori*, en sera-t-il de l'eau chaude. Une expérience bien simple nous a permis de le prouver. En essayant de faire

réagir 4 gr. 68 d'oxyde de bismuth sur 8 gr. 25 d'acide salicylique, d'après l'équation



en présence de 100 cc. d'eau distillée sur un bain-marie, nous avons constaté que les vapeurs dégagées étaient irritantes ; peut-être entraînaient-elles de l'acide salicylique ? Cette présomption est devenue certitude, en opérant le même essai dans un ballon de 250 cc. muni d'un long tube de dégagement. Les gouttelettes condensées à l'extrémité du conduit abducteur donnaient par le perchlorure de fer la réaction très nette de l'acide salicylique.

Nous dirons enfin que tout procédé, quel qu'il soit, est impropre à donner un produit de synthèse, c'est-à-dire une espèce chimique bien définie. Le sel, conforme à la formule théorique au moment de sa préparation, est souillé par du sous-nitrate de bismuth, de chlorure de bismuth, de sel ammoniac, du sel marin, de l'acide salicylique, du salicylate de soude, etc., impuretés dont il faut le débarrasser. Or, les liquides neutres que l'on utilise pour cette opération, ont tous une action fâcheuse sur les sels de bismuth.

Le Codex, par exemple, oblige le fabricant à n'enlever au sous-nitrate que deux molécules d'acide nitrique $(\text{NO}^3)^3 \text{Bi} + 2 \text{H}^2\text{O} = \text{NO}^3\text{BiO} + 2 \text{NO}^3\text{H}$ et, par suite, à ne laver le sel qu'avec des quantités d'eau déterminées. Nos expériences témoignent de cette action de l'eau froide sur le salicylate de bismuth. Plus un salicylate est lavé, plus sa teneur en oxyde augmente (1).

(1) Par conséquent, ordonner du sous-nitrate, du salicylate ou du benzoate de bismuth en potion, c'est prescrire une solution d'acide nitrique, salicylique ou benzoïque tenant en suspension de l'hydrate de bismuth.

Nous avons enfin voulu, pour compléter notre étude, contrôler le procédé Wolff et rejeter les moyens de dosage de l'acide salicylique libre par l'éther, constater l'action de l'eau bouillante, de l'alcool et de l'éther, sur un même échantillon du commerce, celui qui nous a paru le plus pur et le plus stable. Sa marque dans notre observation est C. Son titre est 63.54 0/0.

Eau bouillante. — 5 gr. salicylate de bismuth, traités par 100 cc. eau distillée bouillante, séchés à l'air libre et titrés, ont donné 65.30 0/0, Bi^2O^3 , soit une augmentation de 1.76 0/0.

Alcool à 90°. — Salicylate de bismuth. . . 2 gr. 50.
Alcool 100 cc.
Contact. Une nuit.

Après filtration, le liquide possédait une acidité égale à 8 cc. 75 de solut. décimale de soude. 100 grammes de sel auraient donc perdu $8.75 \times 0.0138 \times 40 = 4$ gr. 83 acide salicylique.

Après dessiccation à l'air libre $\text{Bi}^2\text{O}^3 = 66.80$ 0/0.

Ether à 66°. — Sal. Bi. 2 gr.
Ether. 100 cc.
Contact. Une nuit.

Après filtration rapide, le liquide possédait une acidité égale à 0 gr. 0916 acide salicylique. 100 grammes de sel, dans les mêmes conditions, auraient perdu $0.0916 \times 50 = 4$ gr. 58.

Après dessiccation à l'air libre $\text{Bi}^2\text{O}^3 = 66$ 0/0.

En résumé, il est inutile de chercher la formule la plus rationnelle et la plus vraisemblable du salicylate de bismuth, la pratique étant impuissante à réaliser les conceptions de la théorie et ne donnant que mélanges complexes, à action variable

et souvent dangereuse. Nous sommes heureux d'avoir confirmé, par l'analyse, le jugement que nous avons posé comme prémisses et d'avoir montré quelle ignorance avait présidé à l'administration d'un tel produit. La thérapeutique, aujourd'hui moins aveugle, associera elle-même des doses fixes d'acide salicylique à des quantités bien connues soit d'oxyde, soit de phosphate de bismuth (1). Elle aura peut-être des salicylates comparables par la constitution aux prétendus sels du commerce ; mais elle aura le précieux avantage d'en connaître le titre et d'en prévoir les effets.

(1) Nous citons le phosphate et l'oxyde, à cause de leur composition toujours identique. Le sous-nitrate ne peut pas être considéré lui-même comme un sel constant, d'après les observations de tous les praticiens, et en particulier de M. Riche (J. Ph. et Ch.). Le benzoate de bismuth, par la toxicité moindre de son acide, pourrait être substitué au salicylate ; mais les procédés de préparation sont aussi défectueux.

CONCLUSIONS.

1° Le salicylate de bismuth est un produit mal défini ; il doit être rejeté par la thérapeutique ;

2° Le meilleur topique et désinfectant intestinal nous paraît être l'oxyde de bismuth (1), associé soit à l'acide salicylique, soit à tout autre antiseptique tels que naphtol, benzo-naphtol, etc.

(1) Obtenu par précipitation et calciné au rouge sombre. Tout sel de bismuth se décomposant dans l'économie en ses éléments, il est plus simple d'employer l'oxyde. Ce dernier, obtenu par précipitation, est très divisé et très apte à l'absorption des gaz. La calcination lui donne un titre constant et rend son action topique plus intense.

VU PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 3 février 1894
Le Recteur de l'Académie,
J. GÉRARD.

VU ET APPROUVÉ :
Montpellier, le 2 février 1894
Le Directeur,
JEANJEAN.

LISTE DES PRÉPARATIONS

1. Potasse à l'alcool.
 2. Sesquichlorure de chrome.
 3. Acide nitrique fumant.
 4. Ether oxalique.
 5. Salicylate de bismuth.
 6. Sous-nitrate de bismuth.
 7. Extrait de quinquina.
 8. Sirop de rhubarbe.
-